

Alfa triptazemijos aktualumas klinikinėje praktikoje

RELEVANCE OF ALPHA TRYPTASEMIA IN CLINICAL PRACTICE

GUODA VAIDOTAITĖ¹, GUSTĖ VAINORIŪTĖ¹, RASA TRABERG², JUSTINA ŠEMATONYTĖ³

¹LSMU MA Medicinos fakultetas, ²LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika,

³LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Klinikinėje genetikoje požymis laikomas individo savybe, kuri gali būti paveldima, susiformuoti dėl aplinkos poveikio arba atsirasti dėl genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos. Paveldima alfa triptazemija (PaT) yra genetinis požymis, pirmą kartą aprašytas 2014 m. PaT paveldima autosominiu dominantiniu būdu, todėl yra 50 proc. tikimybė, kad šis požymis bus perduotas palikuonims. Ši būklė atrasta neseniai ir dar nepakankamai ištirta bei aprašyta, todėl dažnai lieka nedidžiuota. Šiuo straipsniu siekiama supažindinti su vis aktualesne gydytojų alergologų ir klinikinių imunologų praktikos problema – PaT.

Reikšminiai žodžiai: alfa triptazemija, bazinė triptazės koncentracija serume, putliosios ląstelės.

Summary. In clinical genetics, a trait is defined as a characteristic of an individual that may be inherited, developed through environmental influences, or arise from the interaction between genetic and environmental factors. Hereditary alpha tryptasemia (HaT) is a genetic trait first identified in 2014. HaT is inherited dominantly, meaning there is at least a 50% chance that the trait will be passed on to offspring. This condition was only recently discovered, but it remains under-researched and often undiagnosed. The review aims to introduce the increasingly recognised condition of hereditary alpha tryptasemia.

Keywords: alpha tryptasemia, basal serum tryptase concentration, mast cells.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1699>

IVADAS

Triptazė yra baltymas, kurį daugiausia išskiria putliosios ląstelės, o labai nedaug – bazofilai [1]. Žmogaus triptazės koduoja keli genai, esantys 16-osios chromosomos triptazės lokuse, įskaitant TPSAB1 ir TPSB2 genus, kurie atitinkamai koduoja α -triptazę / β -triptazę ir β -triptazę [2]. Nuolat padidėjęs bazinės triptazės kiekis serume (BST) yra svarbus sisteminių kloninių putliųjų ląstelių ligų, ypač sisteminės mastocitozės, atrankos rodiklis. Asmenys, kurių BST yra padidėjęs, dažnai tiriama dėl mastocitozės, tačiau vėliau neatitinka kitų šios ligos kriterijų, o triptazės kiekio padidėjimo priežastis lieka nepaaiškinta. Šiuo metu žinoma, kad padidėjęs BST gali būti paveldimos alfa triptazemijos (PaT) požymis [1].

PaT yra autosominis dominantinis genetinis požymis su kintamu penetrantiškumu, kuris pasireiškia 4–6 proc. bendrosios populiacijos [3]. Ši būklė susijusi su TPSAB1 geno kopijų pertekliumi, sukeliančiu padidėjusį protriptazių išsiskyrimą – pagrindinę padidėjusio BST priežastį. Beveik visų pacientų BST būna didesnis nei 8 ng/ml [3, 4]. Šio genetinio požymio klinikinė išraiška yra dinamiška ir dar nėra iki galo apibūdinta. Kai kuriems asmenims simptomai būna labai nežymūs arba visai nepasireiškia, o kitiems pasireiškia įvairios klinikinės išraiškos arba ūminės būklės. Daugumą su PaT susijusių simptomų galima paaiškinti

putliųjų ląstelių aktyvacija ir mediatorių išsiskyrimu, t. y. alergijos simptomais, anafilaksija ir odos išbėrimu pūklėmis [5]. Tiek BST, tiek klinikinių simptomų sunkumas priklauso nuo TPSAB1 koduojančio geno kopijų skaičiaus [6]. Šiame straipsnyje apžvelgiama PaT, jos epidemiologija, patogenezė, diagnostika, sąsajos su kitomis ligomis, pasireiškiantys simptomai ir gydymo galimybės.

EPIDEMIOLOGIJA

Tikėtina, kad PaT yra paplitusi ir dažnai lieka nedidžiuota. Nustatyta, kad Jungtinėje Karalystėje šios būklės dažnis siekia 5 proc. [7], o 5,6 proc. dažnis nustatytas 125 asmenų tirtoje grupėje iš Italijos, Slovėnijos ir Jungtinių Amerikos Valstijų [8]. Taip pat viename straipsnyje nustatyta, kad PaT sergančių pacientų grupėje buvo gerokai daugiau moterų nei vyrų [1].

TRIPTAZĖS

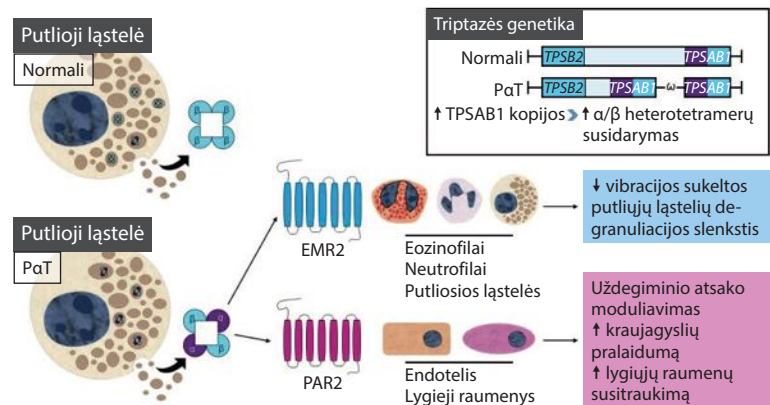
Triptazės yra proteolitiniai fermentai, kuriuos daugiausia gamina žmogaus putliosios ląstelės [9]. Jos susidaro iš pretriptazės, 274 aminorūgščių peptido, kuris perdirbamas į protriptazę, 257 aminorūgščių peptidą [3]. Subrendusios triptazės kaupiasi putliųjų ląstelių sekrecinėse granulėse kaip tetramerinės serino proteazės. Iš sekrecinių granulių subrendusios triptazės išsiskiria kartu su kitais putliųjų ląstelių mediatoriais.

Baltymai, kurie nebuvo fermentiškai paversti į subrendusias tetramerines triptazes, vadinami protriptazėmis. Šie monomeriniai baltymai nuolat išskiriami į serumą ir sudaro didelę dalį BST.

Išskiriami keturi triptazės tipai: trys tirpios formos (α , β ir δ) ir viena membraninė forma (γ). Žmogaus triptazės lokusas 16-oje chromosomoje apima keturis paraloginius genus (TPSG1, TPSB2, TPSAB1 ir TPSD1). TPSAB1 geno produktai gali būti α -triptazė arba β -triptazė, o TPSB2 genas koduoja tik β -triptazę. α -triptazės pasižymi minimaliu arba visiškai nesančiu katalitiniu aktyvumu, jų negamina didelė dalis žmonių populiacijos. Priešingai, β 1-triptazės ir β 2-triptazės veikia kaip aktyvios peptidazės [10]. Papildomų α -triptazę koduojančių sekų kopijų buvimas siejamas su padidėjusiu BST. β -triptazė, nors ir struktūriškai panaši, nesukelia tokio paties klinikinio poveikio kaip α -triptazė. Vien tik β -triptazės kopijų skaičiaus pokyčiai nesukelia padidėjusio BST [11].

PATOGENEZĖ

α -triptazės raiška individų organizme lemia natūralų heterotetramerų, sudarytų iš dviejų α -triptazės ir dviejų β -triptazės protomerų, vadinamų α/β -triptaze, susidarymą [11]. Asmenys, kurių genotipe vyrauja α -triptazė, heterotetramerai su β -triptaze susiformuoja dažniau. α/β heterotetramerai aktyvina specifinius receptorių, kurių neaktyvina β/β homotetramerai, pvz., mechaninio jutimo receptorių (EMR2) ir proteazės aktyvuojančius receptorių 2 (PAR2) [12]. Šie α/β -triptazės kompleksai specifiškai aktyvuoja PAR2, ekspresuojamus įvairių tipų ląstelėse, įskaitant lygiuosius raumenis, neuronus ir endotelio ląsteles. PAR2 stimuliavimas putliųjų ląstelių degranuliacijos metu gali lemti įvairius kliniskus padarinius [11]. Šių receptorių aktyvavimas didina kraujagyslių endotelio pralaidumą (tai gali lemti hipotenziją anafilaksijos metu), skatina lygiųjų raumenų susitraukimą (sukelia bronchų spazmą ir (arba) pilvo spazmus), gali sukelti neuronų aktyvaciją (dėl to pasireiškia niežulys ir hiperalgezija), epitelio membranų ir sąnarių sinovijos uždegimą [3]. Be to, nustatyta, kad PAR2 aktyvavimas sensoriniuose nervuose skatina neuropeptidų, pvz., medžiagos P ir su kalcitonino genu susijusių peptidų, sekreciją. Šie neuropeptidai vėliau jungiasi su specifiniais putliųjų ląstelių receptoriais, o tai sukelia tolesnę putliųjų ląstelių degranuliaciją. Aktyvacijos ir degranuliacijos ciklas gali prisidėti prie putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo vystymosi. Šie duomenys leidžia manyti, kad PaT yra glaudžiai susijusi su šeiminiu putliųjų ląstelių aktyva-



1 pav. Asmenys, turintys PaT, turi papildomų TPSAB1 kopijų, dėl kurių formuojasi reikšmingas α/β -heterotetramerų kiekis. Po putliųjų ląstelių degranuliacijos išsiskiria heterotetramerai. PAR2 aktyvavimas padidina kraujagyslių endotelio pralaidumą ir lygiųjų raumenų susitraukimą. EMR2 receptorių aktyvinimas siejamas su odos raudonių, niežulių, dilgėline ir angioneurozine edema, ypač esant vibraciniais dirgikliais [3]

EMR2 – mechaninio jutimo receptorių; PAR2 – proteazės aktyvuojantis receptorių.

cijos sindromu, pasireiškiančiu panašiais simptomais [11]. EMR2 aktyvinimas ir skaidymas siejamas su odos paraudimu, niežulių, dilgėline ir angioneurozine edema veikiant vibraciniais dirgikliais (1 pav.) [3].

SAŠAJOS SU KITOMIS LIGOMIS

PaT diagnozė laikoma sunkios anafilaksijos rizikos veiksnio asmenims, įsijautrinusiems plėviasparnių nuodams [13]. Asmenims, sergantiems PaT, sunkios plėviasparnių nuodų sukeltos anafilaksijos rizika yra didesnė nei tiems, kurie neturi šio genetinio ypatumo [14]. Vis dėlto PaT nėra rizikos veiksnys įsijautrinimui plėviasparnių nuodams išsivystyti; veikiau dėl unikalaus α/β -triptazės heterotetramerų aktyvumo gali padidėti anafilaksijos sunkumas [9].

Idiopatinė anafilaksija yra itin reta būklė, todėl sudėtinga tiksliai įvertinti jos paplitimą bendroje populiacijoje ir tarp asmenų, sergančių PaT. Vis dėlto, vieno tyrimo duomenimis, idiopatinė anafilaksija pasireiškė 17 proc. sergančiųjų PaT, t. y. 3–4 kartus dažniau nei bendroje populiacijoje [15].

Europoje PaT diagnozė tarp pacientų, sergančių sistetine mastocitoze (SM), nustatoma 2–3 kartus dažniau nei bendroje populiacijoje [12]. Pacientams, sergantiems SM ir PaT, būdingas didesnis triptazės kiekis (nepriklausomai nuo putliųjų ląstelių kiekio), gerokai mažesnė KIT D816V mutacijos alelio dalis ir sunkesni su putliųjų ląstelių mediatoriais susiję simptomai. Taip pat nustatyta, kad PaT sergančių pacientų putliųjų ląstelių topografinės ir morfologinės savybės skiriasi nuo sveikų asmenų, pvz., didesnis putliųjų ląstelių dydis [4].

Aprašomos ir kitos būklės, kurių ryšys su PaT dar nėra pakankamai įrodytas. Viena tyrimo nustatyta, kad PaT sergantys pacientai žymiai dažniau sirgo skydliaukės ligomis. Iš viso 12 pacientų buvo nustatyti

Pulmonologija ir alergologija

skydliaukės radiologiniai pokyčiai, iš kurių devyniems diagnozuota skydliaukės liga. Likusiems trims pacientams buvo nustatyti skydliaukės autoantikūnai arba skirta pakaitinė terapija. Dažniausiai diagnozuotos skydliaukės ligos buvo mazginis gūžys (41,6 proc.) ir Hašimoto tiroiditas (33,3 proc.) [1].

SIMPTOMAI

Klinikiniai simptomai pacientams, sergantiems PaT, yra labai įvairūs [18]. Dalis pacientų išlieka besimptomiai, kitiems gali pasireikšti funkciniai virškinamojo trakto sutrikimai, tokie kaip pilvo skausmas, gastroezofaginis refluksas, viduriavimas [5, 6]. Kai kurie simptomai, pvz., dispepsija arba odinofagija (skausmingas rijimas), gali likti nedideliu. Dirgliosios žarnos sindromas, diagnozuojamas taikant įvairius klinikinius kriterijus, pasireiškė maždaug pusei pacientų [19].

Taip pat dažniau stebimos sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos: odos paraudimas, niežėjimas ir išbėrimas pūkslėmis [19]; sąnarių hiperomobilumas ir įgimtos sąnarių anomalijos [6, 17, 20]; psichikos ir neurologiniai sutrikimai: nuovargis, depresija, miego ir atminties sutrikimai [12]; funkciniai širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai: ortostazinė hipotenzija ir galvos svaigimas [6, 12, 16].

Simptomai gali pasireikšti bet kuriame amžiuje. Pacientai dažnai nurodo, kad simptomai išryškėja po infekcijos, vaistų (ypač nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo arba kontrastinių medžiagų, skirtų kompiuterinei tomografijai, vartojimo) arba patyrus stiprų emocinį ar fizinį stresą. 1 lentelėje pateikiami dažniausiai pasitaikantys simptomai ir jų paplitimas tarp pacientų, sergančių PaT, remiantis Liubeko Šlėzvingo-Holšteino universitetinės ligoninės duomenimis (n = 98) [12, 19].

DIAGNOZĖ

Asmenims, kuriems įtariama PaT, BST vertinimas yra pirmas diagnostikos žingsnis (2 pav.) [3]. Beveik 80 proc. PaT simptomais besiskundžiančių pacientų BST viršija daugumos laboratorijų nustatytą viršutinę normos ribą – 11,4 ng/ml [11]. Norint patvirtinti diagnozę, būtina nustatyti triptazės genotipą. Dažniausiai pasitaikantys PaT genotipai yra 2α:3β, 3α:2β, 4α:2β, 3α:3β [2]. Siekiant įrodyti padidėjusį TPSAB1 geno, atsakingo už α-triptazės kodavimą, kopijų skaičių, atliekamas lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimas [11, 12]. Šis metodas leidžia

1 lentelė. Simptomai, kurie pasireiškia pacientams, sergantiems PaT, remiantis Liubeko Šlėzvingo-Holšteino universitetinės ligoninės duomenimis (n = 98) [12, 19]

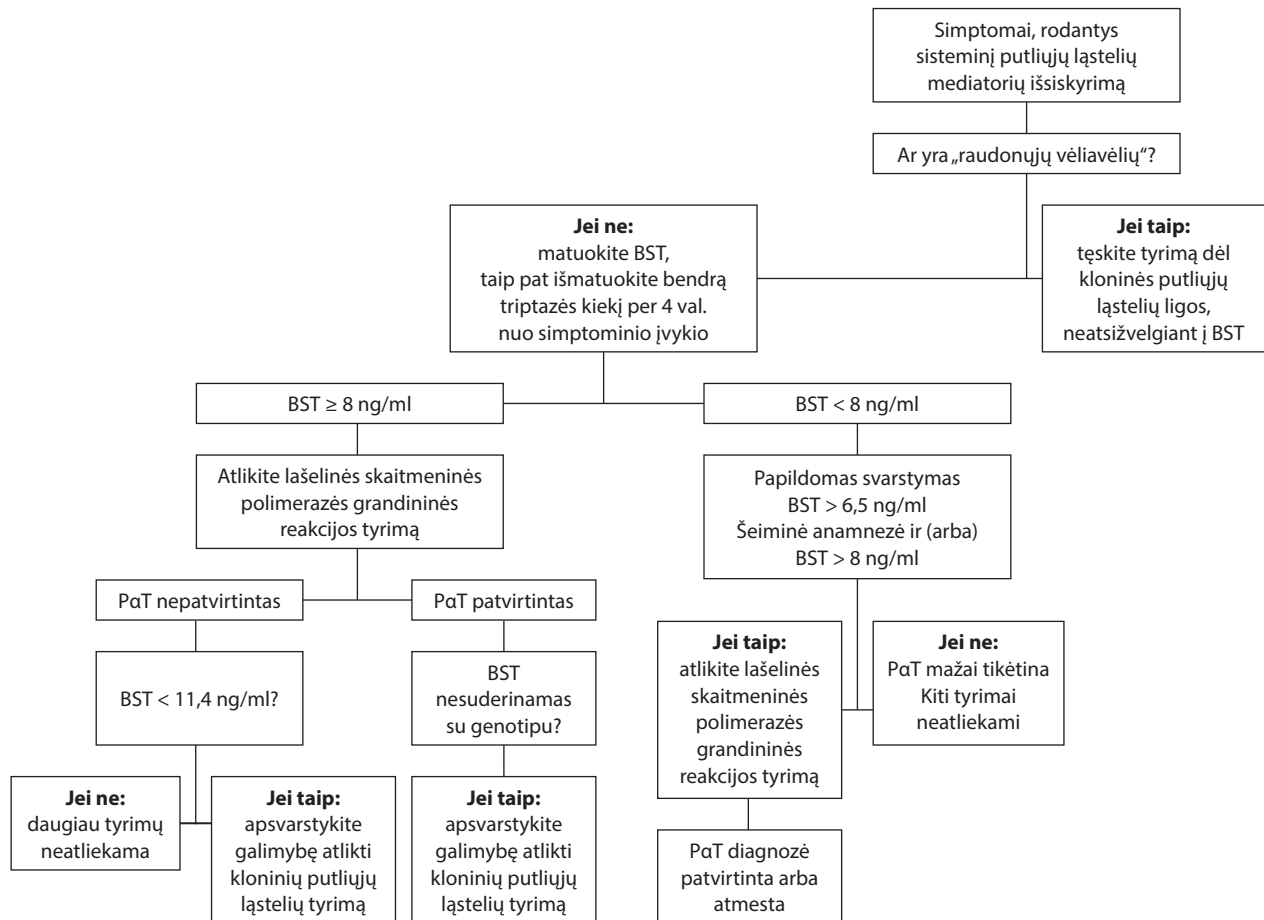
Simptomas	Paplitimas* [95 proc. PI]
Virškinamojo trakto simptomai	
Pykinimas	51 proc. [41; 64]
Vėmimas	9 proc. [4; 15]
Pilvo pūtimas	82 proc. [74; 90]
Viduriavimas	58 proc. [48; 68]
Rėmuo	47 proc. [37; 57]
Neuropsichiatriniai simptomai	
Nuovargis	88 proc. [81; 94]
Miego sutrikimai	72 proc. [63; 81]
Depresijos epizodai	60 proc. [51; 70]
Dirglumas	64 proc. [55; 74]
Atminties sutrikimai	65 proc. [56; 75]
Odos simptomai	
Niežulys	66 proc. [57; 76]
Išbėrimas, dilgėlinė	33 proc. [24; 43]
Staugus paraudimas	45 proc. [35; 55]
Odos patinimas	33 proc. [24; 43]
Skausmas	
Raumenų skausmas	68 proc. [58; 77]
Sąnarių skausmas	67 proc. [57; 76]
Galvos skausmas	69 proc. [60; 79]

* PI – pasikliautinas intervalas.

2 lentelė. PaT diferencinė diagnostika ir priežastys, kai BST siekia arba viršija 8 ng/ml [12]

Diferencinė diagnostika	Diagnostinė procedūra	Atvejų skaičius (95 proc. PI)*
Paveldima alfa triptazemija	Lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimas	67 proc. (59; 75)*
Inkstų funkcijos sutrikimas	Glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min., kreatinino kiekis	16 proc. (9; 23)*
Sisteminė mastocitozė	Kaulų čiulpų punkcija, lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimas taikant cKIT D816V, odos biopsija	5 proc. (1; 9)*
Kitos mieloidinės neoplazijos: • mieloproliferacinės neoplazijos, • mielodisplastinės neoplazijos, • eozinofilija pasižyminti mieloidinės neoplazijos, • ūminė mieloidinė leukemija.	Kraujo tyrimai, kaulų čiulpų punkcija, molekuliniai genetiniai tyrimai	Retai
Hipereozinofilinis sindromas	Kaulų čiulpų punkcija, molekuliniai genetiniai tyrimai	Retai
Reumatoidinis artritas	Reumatologiniai tyrimai	Retai
Eozinofilinis ezofagitas	Endoskopija, biopsija	Retai

* Duomenys gauti iš Liubeko Šlėzvingo-Holšteino universitetinės ligoninės pacientų, sergančių PaT, grupės. BST – bazinis triptazės kiekis serume; PI – pasikliautinas intervalas.



2 pav. PaT diagnostikos algoritmas [22]

BST – bazinis triptazės kiekis serume; PaT – paveldima alfa triptazemija.

tiksliu įvertinti α -triptazei ir β -triptazei būdingas kiekybinės sekas [6]. Triptazės genotipo nustatymas rekomenduojamas visiems pacientams, kuriems pasireiškia ligos simptomai, anamnezėje pažymėta anafilaksija ir (arba) įtariamas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas, kai BST siekia arba viršija 8 ng/ml [21]. Svarbu paminėti, kad įprastų naujos kartos sekoskaitos metodų gali nepakakti, siekiant tiksliai įvertinti triptazės geno sudėtį arba kopijų skaičių. Nors PaT yra dažna būklė ir daugeliui pacientų simptomai gali būti minimalūs arba jų iš viso nebūti, padidėjęs BST kiekis turėtų paskatinti apsvarstyti ir kitas galimas diagnozes (2 lentelė) [11, 12].

GYDYMAS

PaT gydymas yra simptominis [12]. Asmenims, kuriems nėra klinikinių simptomų, gydymas neskiriamas [3]. Dauguma simptomų yra susiję su putliųjų ląstelių mediatorių išsiskyrimu ir yra duomenų, patvirtinančių dažnesnes padidėjusio jautrumo reakcijas. Šiems asmenims H1 ir H2 antagonistai, leukotrienų antagonistai, putliųjų ląstelių membranos stabilizatoriai ir didelės aspirino dozės skiriami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai [3, 22]. Bronchų spazmus

patiriantiems asmenims galima skirti įkvėpiamąjį salbutamolį [22]. Pacientai, patiriantys anafilaksiją, turėtų turėti bent du adrenalino automatinius švirkštikius ir būti apmokyti, kaip juos tinkamai naudoti [3, 11]. Atlikti du tyrimai apie omalizumabo poveikį PaT sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia tam tikri simptomai. Vieno tyrimo rezultatai parodė, kad net pusei tiriamųjų po skirto gydymo omalizumabu pagerėjo PaT simptomų kontrolė. Dilgėlinės simptomų kontrolė pagerėjo 100 proc. tiriamųjų, iki 50 proc. tiriamųjų nurodė gerą atsaką į pykinimo, nuovargio ir pilvo skausmo simptomus. Antras tyrimas, kuriame dalyvavo 18 pacientų, patvirtino dilgėlinės (100 proc.) ir anafilaksijos (80 proc.) simptomų kontrolę po skirto gydymo omalizumabu [12]. Svarbu stebėti, ar simptomus patiriantiems PaT sergantiems asmenims neatsiranda kaulinio audinio pažaida. PaT siejama su ankstyva osteopenija ir osteoporozė. Sergantiems PaT stebimas padidėjęs kaulų čiulpų putliųjų ląstelių ir eozinofilų kiekis, o tai gali būti ankstyvos osteoporozės rizikos veiksnys. PaT sergantiems asmenims, kuriems pasireiškia tam tikri simptomai, dažnai skiriamos didelės sisteminės gliukokortikosteroidų dozės, kurios gali prisidėti prie ankstyvos osteoporozės eigos. Dėl

šios priežasties pacientams, sergantiems PaT, rekomenduojama atlikti profilaktinę kaulų densitometriją [11].

Iki šiol nėra didelės imties, aukštos kokybės klininių tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjamos PaT simptomų sąsajos su mityba. Dieta su mažu histamino kiekiu galėtų būti taikoma kaip trumpalaikė eliminacinė dieta PaT simptomų paūmėjimo laikotarpiu, po kurios per 2–4 sav. sistemingai pradedami įtraukti histamino turintys ir jo išsiskyrimą skatinantys maisto produktai. Daugėja tyrimų, įrodančių, kad putliųjų ląstelių funkcija yra susijusi su maistinių skaidulų ir butirato kiekiu. Tyrimai, kuriuose nagrinėjama maistinių skaidulų ir butirato įtaka putliųjų ląstelių aktyvacijai, gali padėti ateityje plėtoti naujus su putliosiomis ląstelėmis susijusių ligų prevencijos ir gydymo metodus [23].

KADA VERTA SUSIMĄSTYTI APIE GENETINĮ TESTAVIMĄ?

Išsami paciento anamnezė yra svarbiausias pirmas žingsnis vertinant, ar reikia atlikti genetinį PaT tyrimą. Triptazės genotipo nustatymas lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimo metodu turėtų būti svarstomas pacientams, kuriems pasireiškia putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo simptomai, anamnezėje yra buvusi idiopatinė anafilaksija, virškinamojo trakto simptomai ir kurių BST viršija 8 ng/ml. Nustačius PaT diagnozę, gali sumažėti poreikis atlikti tolesnius invazinius ir sudėtingus tyrimus, įskaitant audinių ir (arba) kaulų čiulpų biopsiją [9].

APIBENDRINIMAS

PaT sergantys pacientai turi papildomų TPSAB1 geno kopijų, todėl jų kraujyje nustatomas padidėjęs triptazės baltymo kiekis. Ši būklė gali pasireikšti įvairiais simptomais, tokiais kaip virškinamojo trakto sutrikimai, padidėjusio jautrumo reakcijos, jungiamojo audinio ligos, neuropsichiatriniai simptomai bei širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai. PaT diagnozei patvirtinti būtina įvertinti BST ir nustatyti triptazės genotipą, atliekant lašelinės skaitmeninės polimerazės grandininės reakcijos tyrimą. PaT gydymas yra simptominis ir ilgalaikis – pacientams skiriami vaistai nuo alergijos, gliukokortikosteroidai, o anafilaksijos atvejais – adrenalinas. Ši liga dažnai lieka nediagnozuota, todėl pacientai gali laiku negauti tinkamo gydymo.

LITERATŪRA

1. Puxkandl V, Aigner S, Hoetzenecker W, Altrichter S. Hereditary alpha tryptasemia: elevated tryptase, female sex, thyroid disorders, and anaphylaxis. *Front Allergy*. 2024;5:1461359.
2. Giannetti MP, Weller E, Bormans C, Novak P, Hamilton MJ, Castells M. Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation-related symptomatology including anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(6):655–60.
3. Couto ML, Silva M, Barbosa MJ, Ferreira F, Fragoso AS,

Azenha Rama T. Defining hereditary alpha-tryptasemia as a risk/modifying factor for anaphylaxis: are we there yet? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;55(4):152–60.

4. Bonadonna P, Nalin F, Olivieri F. Hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(5):277–82.
5. Zama D, Muratore E, Giannetti A, Neri I, Conti F, Magini P, et al. Case report: hereditary alpha tryptasemia in children: a pediatric case series and a brief overview of literature. *Front Pediatr*. 2021;9:716786.
6. Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):483–95.
7. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grat-tan C, et al. Hereditary alpha-tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3549–56.
8. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):622–32.
9. Glover SC, Carter MC, Korošec P, Bonadonna P, Schwartz LB, Milner JD, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(6):638–47.
10. Svetina M, Šelb J, Lyons JJ, Korošec P, Rijavec M. Clinically accessible amplitude-based multiplex ddPCR assay for tryptase genotyping. *Sci Rep*. 2024;14(1):2416.
11. Zama D, Muratore E, Giannetti A, Neri I, Conti F, Magini P, et al. Case report: Hereditary alpha tryptasemia in children: a pediatric case series and a brief overview of literature. *Front Pediatr*. 2021;9:716786.
12. von Bubnoff D, Koch D, Stocker H, Ludwig RJ, Wortmann F, von Bubnoff N. The Clinical features of hereditary alpha-tryptasemia—implications for interdisciplinary practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(8):258–64.
13. Wu R, Lyons JJ. Hereditary alpha-tryptasemia: a commonly inherited modifier of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(5):33.
14. Slapnicar C, Lee E, Vadas P. Prevalence of autoantibodies in patients with hereditary alpha-tryptasemia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;1–7.
15. Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary α -tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(4):392–404.
16. Farley M, Estrada-Mendizabal RJ, Gansert EA, Voelker D, Marks LA, et al. Prevalence of mast cell activation disorders and hereditary alpha tryptasemia amongst POTS and EDS patients: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025:S1081–1206(25)00158-9.
17. Vazquez M, Chovanec J, Kim J, DiMaggio T, Milner JD, Francomano CA, et al. Hereditary alpha-tryptasemia modifies clinical phenotypes among individuals with congenital hypermobility disorders. *HGG Adv*. 2022;3(2):100094.
18. Le Blanc V, Watson WTA. Elevated tryptase level in a child with idiopathic anaphylaxis: a case of hereditary alpha-tryptasemia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(1):26.
19. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α -tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021;137(2):238–47.
20. O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(5):431–7.
21. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nedoszytko M, et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9030.
22. Luskin KT, White AA, Lyons JJ. The Genetic basis and clinical impact of hereditary alpha-tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2235–42.
23. Folkerts J, Stadhouders R, Redegeld FA, Tam SY, Hendriks RW, Galli SJ, et al. Effect of dietary fiber and metabolites on mast cell activation and mast cell-associated diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1067.